OSTEOPOROSE

Pr TAFIANI – LEFKIR. S
Chef de Service de Rhumatologie
CHU de Beni Messous
ALGER
Etudiants S5
05-03-2017

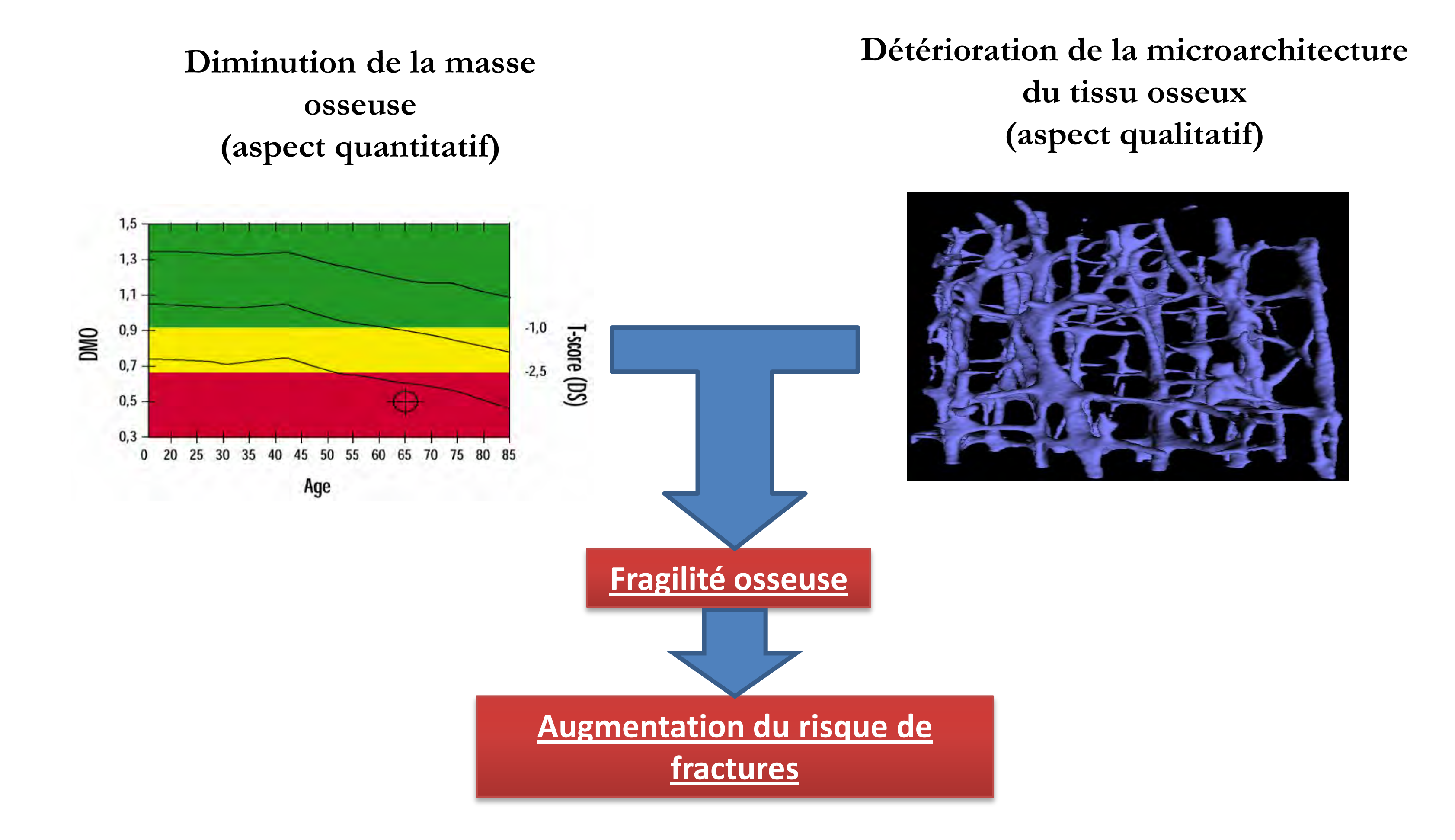
DEFINITIONS 1

- **L'ostéoporose est définie comme une affection diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations micro-architecturales du tissu osseux, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et de la susceptibilité aux fractures.**

- **« maladie osseuse caractérisée par une réduction de la compétence osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture »**

(conférence de consensus, JAMA 2001)

Définition 2



OMS (WHO) : Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis, 1998
ANAES : ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les sujets traités par corticoïdes : méthodes diagnostiques et indications. Avril

Force Osseuse



Remodelage osseux (turnover)
Minéralisation
Accumulation des lésions
Architecture

Densité minérale osseuse DMO (BMD)= g /cm2

GENERALITES

- L'ostéoporose post ménopausique(OPM) est la plus fréquente des maladies fragilisantes du squelette.
- L'âge et la carence hormonale sont les déterminants essentiels de cette fragilisation.
- Problème de santé publique(fréquence, mortalité, morbidité, coût du traitement)
- Diagnostic précoce (DMO)
- Traitements efficaces (réduire la survenue de fractures).

PHYSIOPATHOLOGIE(1)

- **L'os est un tissu vivant en perpétuel renouvellement:**
- **physiologiquement, chez l'adulte l'os « vieux » est détruit pour être remplacé par une quantité équivalente d' « os jeune », c'est le remodelage osseux ou turn-over**
- **Deux grandes cellules mises en activité (les ostéoclastes et les ostéoblastes)**
- **Déséquilibre du remodelage osseux en faveur de la résorption → détérioration de la microarchitecture.**
- **Les ostéoblastes synthétisent des facteurs qui régulent la formation et l'activité des ostéoclastes. 2 facteurs, éléments clé:**

- le M-CSF (macrophage stimulating factor), via son récepteur c-fms présent sur les cellules monocytaires est un facteur de survie des précurseurs ostéoclastiques

- RANKL (receptor activator of NF-Kbligand) en se liant à son récepteur RANK présent à la surface des ostéoclastes et de leur précurseurs, stimule la différenciation de ces précurseurs et l'activité des ostéoclastes matures.

PHYSIOPATHOLOGIE(2)

- **Parallèlement, les ostéoblastes synthétisent de l'ostéoprotégérine(OPG), récepteur soluble qui bloque l'action de RANKL.**
- **L'équilibre entre la production de RANKL et d'OPG par les ostéoblastes est un élément déterminant dans la régulation du remodelage osseux**
- **Les œstrogènes sont des puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique(inhibent RANKL, IL1, IL6, TNF, M-CSF…)et augmentent la production de facteurs anti-ostéoclastiques (OPG, TGFβ).**

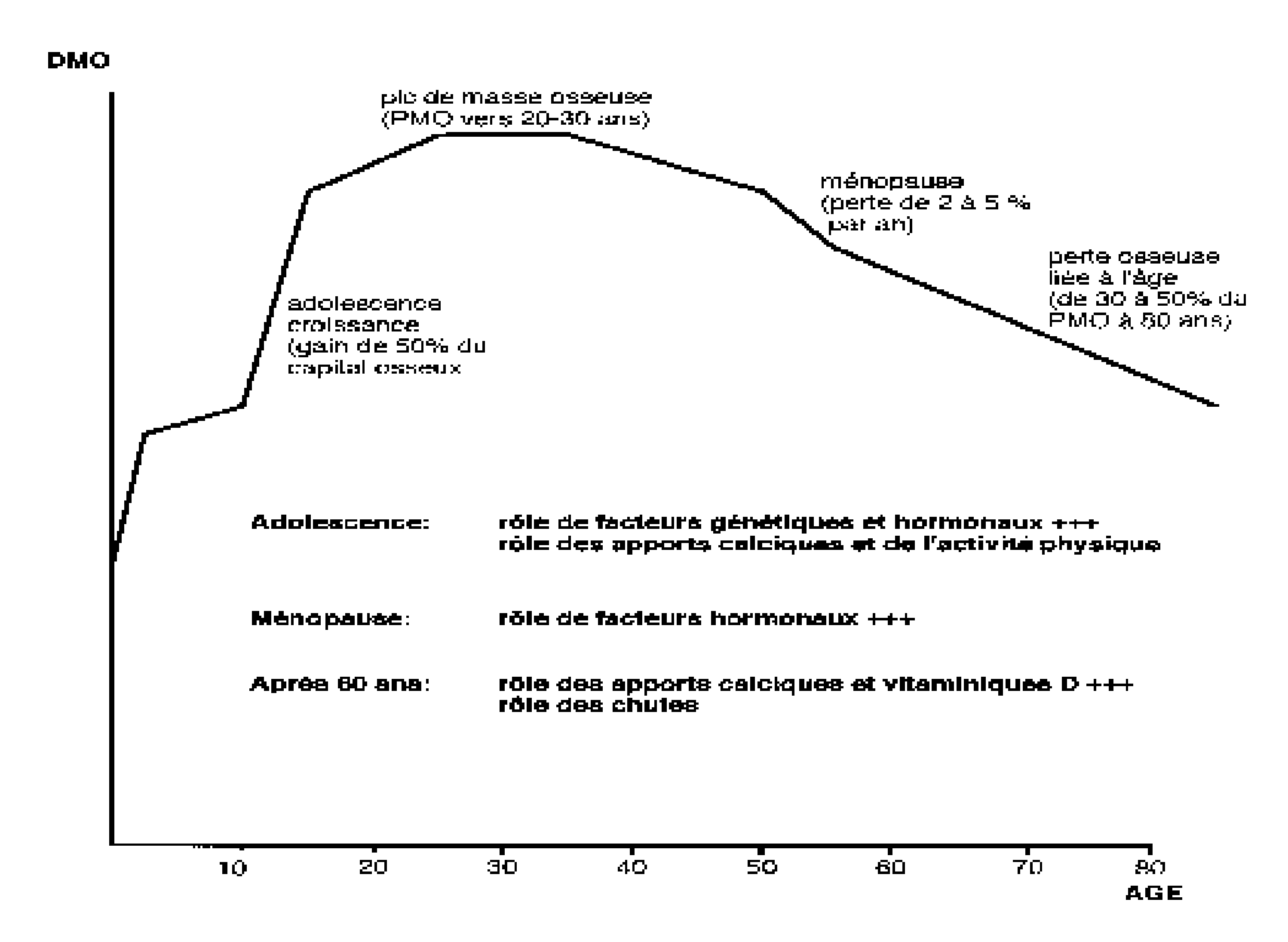
PHYSIOPATOLOGIE(3)

- **Ménopause :**

  - ↓œstrogènes → accélération du remodelage + ↑résorption osseuse liée à ↑ du nombre et de l'activité des ostéoclastes, ↑ formation osseuse insuffisante pour compenser l'excès de résorption osseuse→ travées osseuses s'affinent, se perforent.

  - Perte osseuse accélérée après la ménopause → os spongieux(corps vertébral).

PHYSIOPATHOLOGIE (4)



Identifier les facteurs de risque de masse osseuse basse

Principaux facteurs de risques:

- Age (nb d'années depuis la ménopause), sexe féminin
- ethnie
- ménopause précoce ou chirurgicale
- puberté tardive
- T Score du rachis lombaire et/ou de l'extrémité supérieure du fémur
- ATCD personnel de fracture
- Corticothérapie ancienne ou actuelle
- ATCD de fracture de l'ESF chez les parents du 1er degré
- ↓acuité visuelle (risques de chute)
- Insuffisance de masse corporelle ($IMC<19kg/m^2$)
- Troubles neuromusculaires, orthopédiques
- Tabac, alcool
- Faible activité physique, alimentation(carence vitaminocalcique)

Cumings SR et al. Epidemiol 1985:7:178-208

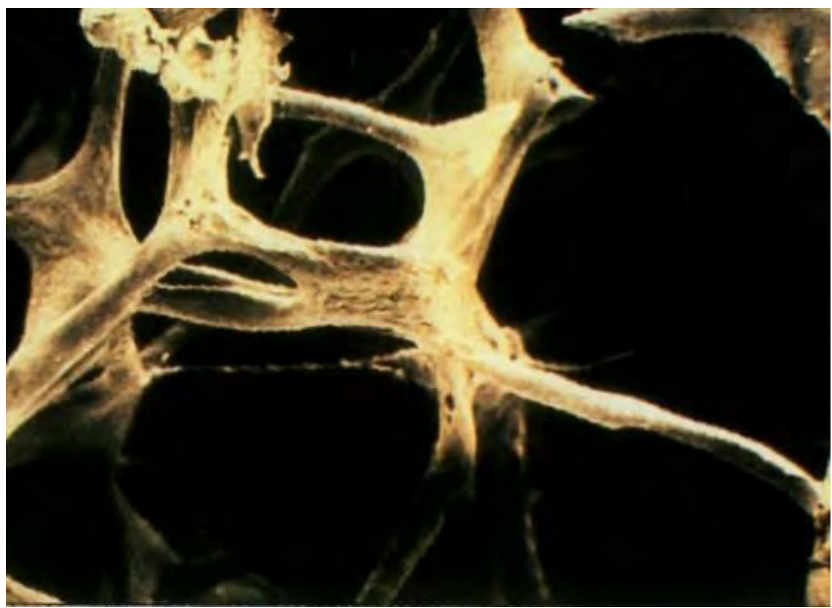
Identifier les facteurs de risque de chute

- **Troubles de l'équilibre, de la vue**
- **Maladies neurologiques centrales**
- **Médicaments : anti-hypertenseurs, sédatifs,…**
- **Alcool**
- **Environnement (tapis, …)**

Ostéoporose, Stratégies de prévention et de traitement. Paris: les éditions Inserm, coll. Expertise Collective, 1996,

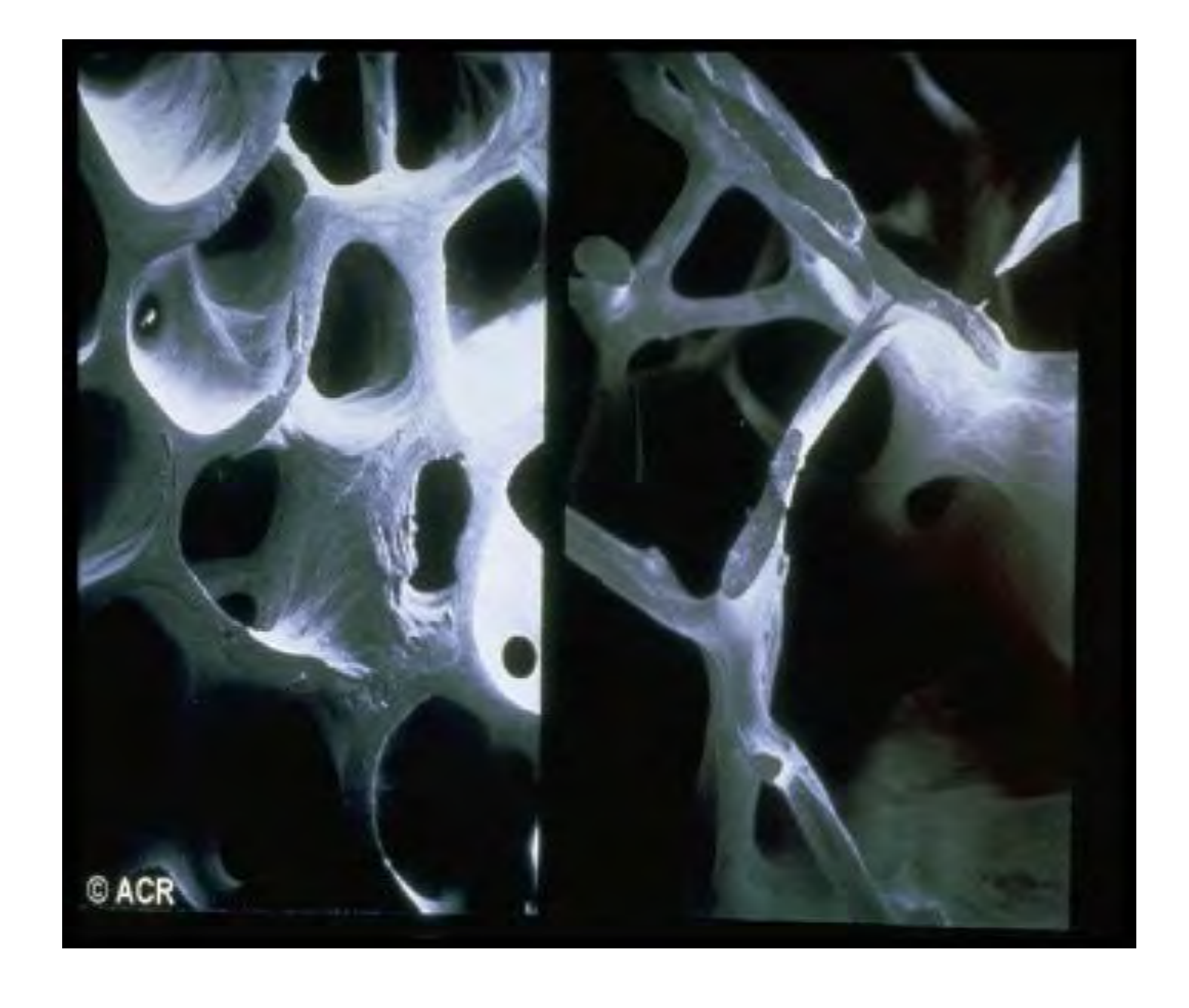


Tissu Osseux Normal.



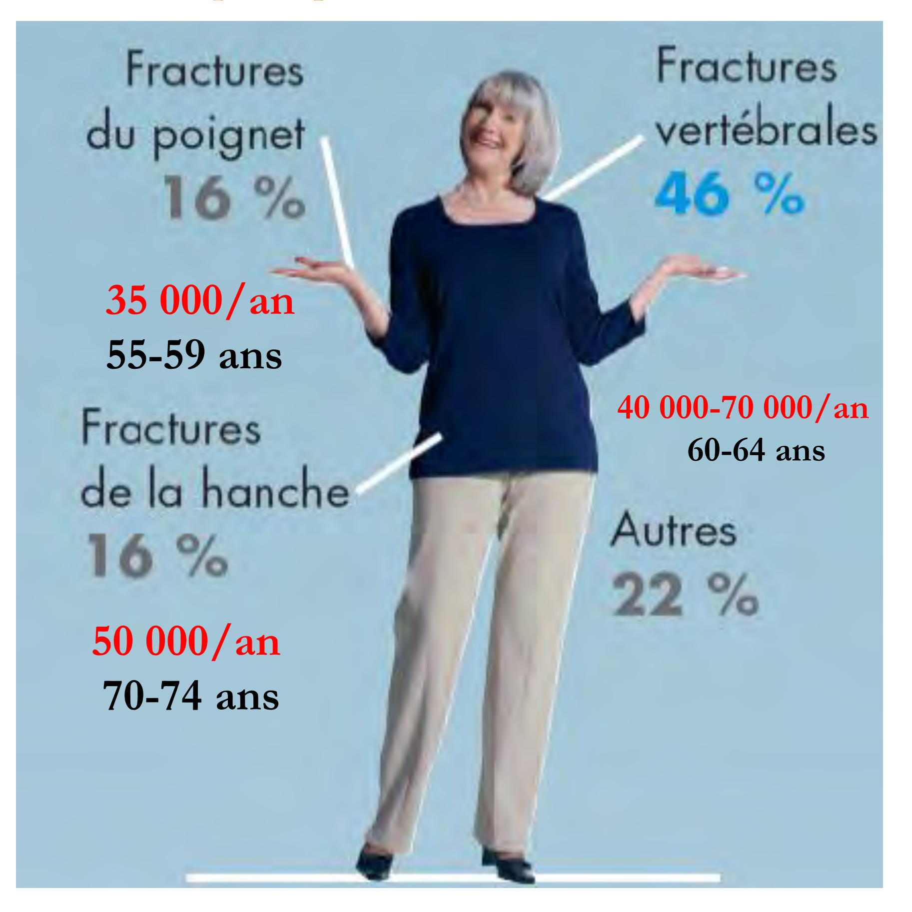
Ostéoporose Trabéculaire.

Ostéoporose trabéculaire



Conséquences de l'ostéoporose: les fractures

Chronologie et fréquence estimée des fractures ostéoporotiques



La fracture vertébrale :

- **La plus fréquente : près d'1 fracture** ostéoporotique sur **2 est une fracture** vertébrale

- Très souvent **asymptomatique**

- L'existence d'une fracture vertébrale ostéoporotique multiplie par **5 le risque** de récidive de fracture

Melton LJ et al. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparaison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. Osteoporos Int 1999;9:29-37
2 ANAES. Diagnostic de l'ostéoporose en rhumatologie chez les femmes ménopausées. Rapport d'élaboration de référentiel d'évaluation des pratiques professionnelles. Juillet 2004.
3 How fragile is her future? A report investigating the current understanding and management of osteoporosis around the world today. Osteoporosis research in partnership with International Osteoporosis
Foundation (IOF)-2000.
4 Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Actualisation 2006. Argumentaire. Janvier 2006
5 L'ostéoporose dans la Communauté Européenne : plan d'action. Rapport sur les étapes clés d'une Europe exempte de fractures par fragilité. Novembre 2003. Rapport du groupe consultatif de l'Union Européenne sur l'Ostéoporose

Epidémiologie 1

- **OPM → F(80%), H (20%)**
- **A la ménopause 30-35%F → OPM**
- **En France, au début des années 90, l'incidence annuelle des FESF était estimée à 50 000.**
- **150 000 événements fracturaires devraient survenir annuellement en 2050 du fait du vieillissement de la population**
- **Après 50 ans, le risque de fracture du fémur double tous les 5 à 7 ans. Les fractures sont deux à quatre fois plus fréquentes chez la femme que chez l'homme**
- **l'âge médian de survenue des fractures de l'extrémité supérieure du fémur est de 81 ans**

Epidémiologie 2

Age	50-70 ans	> 70 ans
Sex ratio F/H	6/1	2/1
Nature de l'os atteint	Trabéculaire	Trabéculaire Cortical
Sites fracturaires	Extrémité inférieure du radius Vertèbres	Vertèbres Col fémoral Bassin
Déterminant de la perte osseuse	Ménopause	Ménopause Vieillissement

DIAGNOSTIC POSITIF(1)

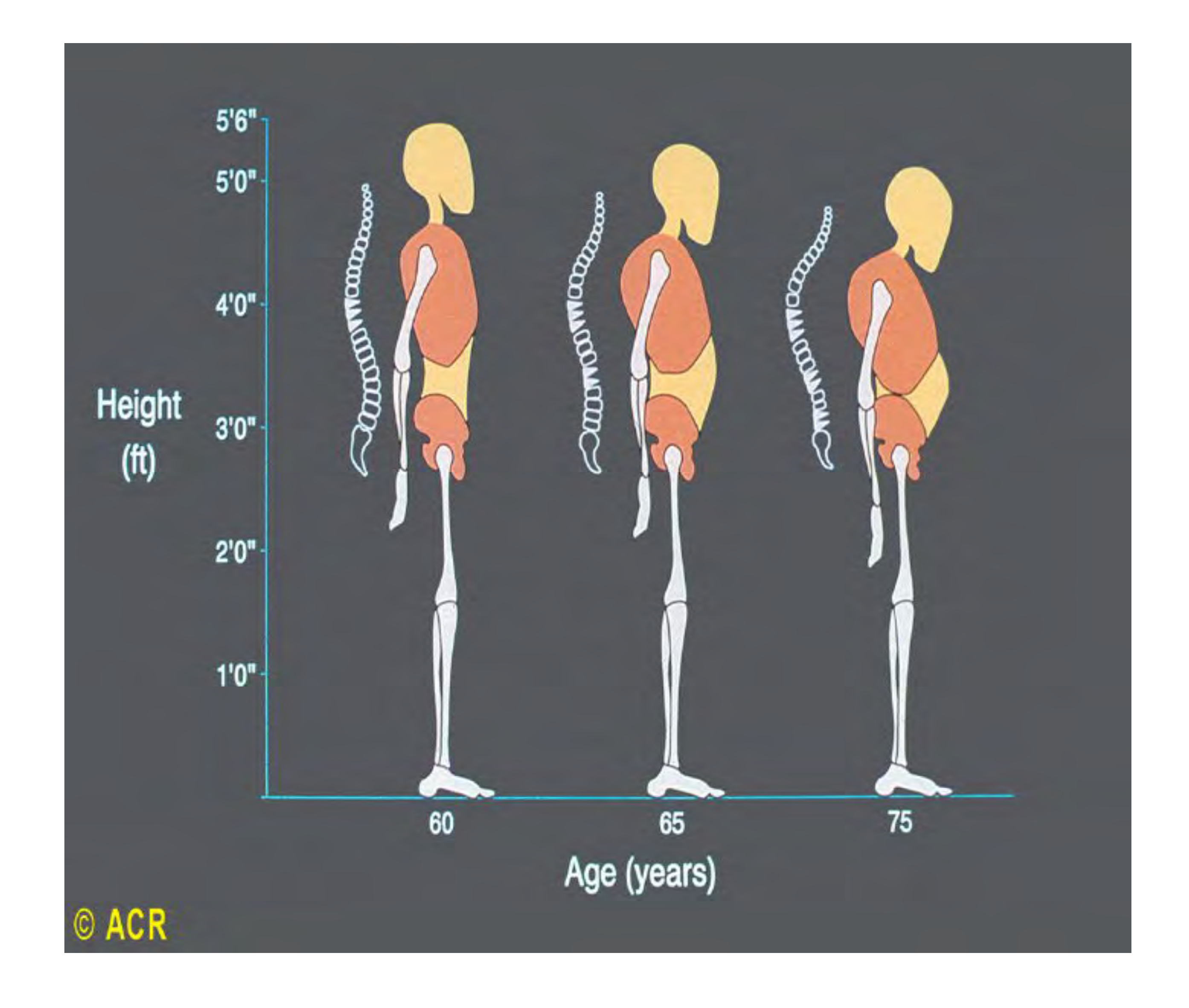
- **PRECOCE.**
- **Maladie silencieuse.**
- **DMO basse, un facteur de risque.**

- **<u>Signes cliniques</u> :**
  - **<u>Interrogatoire</u>:**
    ATCD personnels, familiaux, facteurs de risque, caractéristiques de la douleur + retentissement fonctionnel.
  - **<u>Signes fonctionnels</u>:**
  - **Conservation EG, absence de fièvre.**
  - **Rachialgies dorsolombaires aigues ou chroniques.**
  - **Aigues: traumatisme minime(tassement vertébral), l'impotence fonctionnelle totale.**
  - **Chroniques: modérées, mécaniques.**

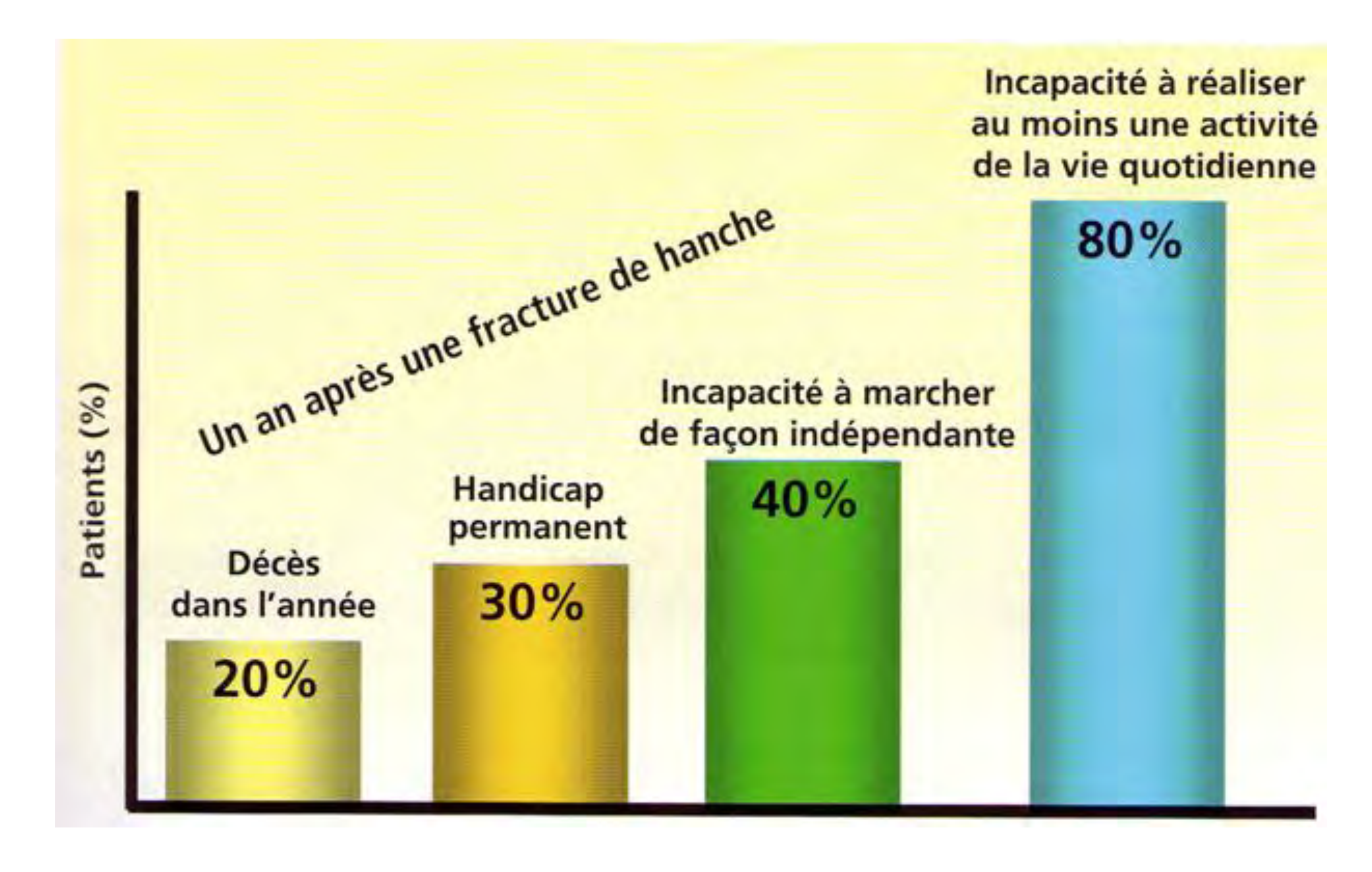
DIAGNOSTIC POSITIF (2)

- **Signes physiques**:

- Douleur à la palpation et pression des apophyses épineuses.
- Raideur rachidienne + contracture musculaire segmentaire (aigue).
- ↓ taille (3cm → signe sensible).
- Restriction respiratoire
- Troubles statiques(accentuation cyphose dorsale,↓ espace costo-iliaque).
- Absence de compression médullaire.
- Fractures(ESF, côtes, os avant-bras…).


5'6"
5'0"
4'0"
3'0"
2'0"
1'0"
Height
(ft)
60
65
75
Age (years)
© ACR

Un an après une fracture de hanche



Cooper.AM.J.M 1997103 12S619S
NIH Consensus Development Conference, JAMA 2001; 285 : 785-95

DIAGNOSTIC POSITIF(3)

- **Signes biologiques**:

- FNS, VS, CRP, EPS, Créatinine, Protéinurie 24H= Normales

- Bilan Phosphocalcique =Normal

-↑ calciurie,↑ P.A,↑ hydroxyprolinurie(suites d'une fracture).

- Autres: HT, TSH, PTH....(contexte clinique).

DIAGNOSTIC POSITIF(4)

- **Signes radiologiques**:

❑ **RX standards demandées :**

Rachis Dorsal(F/P); Rachis Lombaire(F/P); Bassin.

Autres (orientation clinique).

➢ **Raréfaction osseuse:**

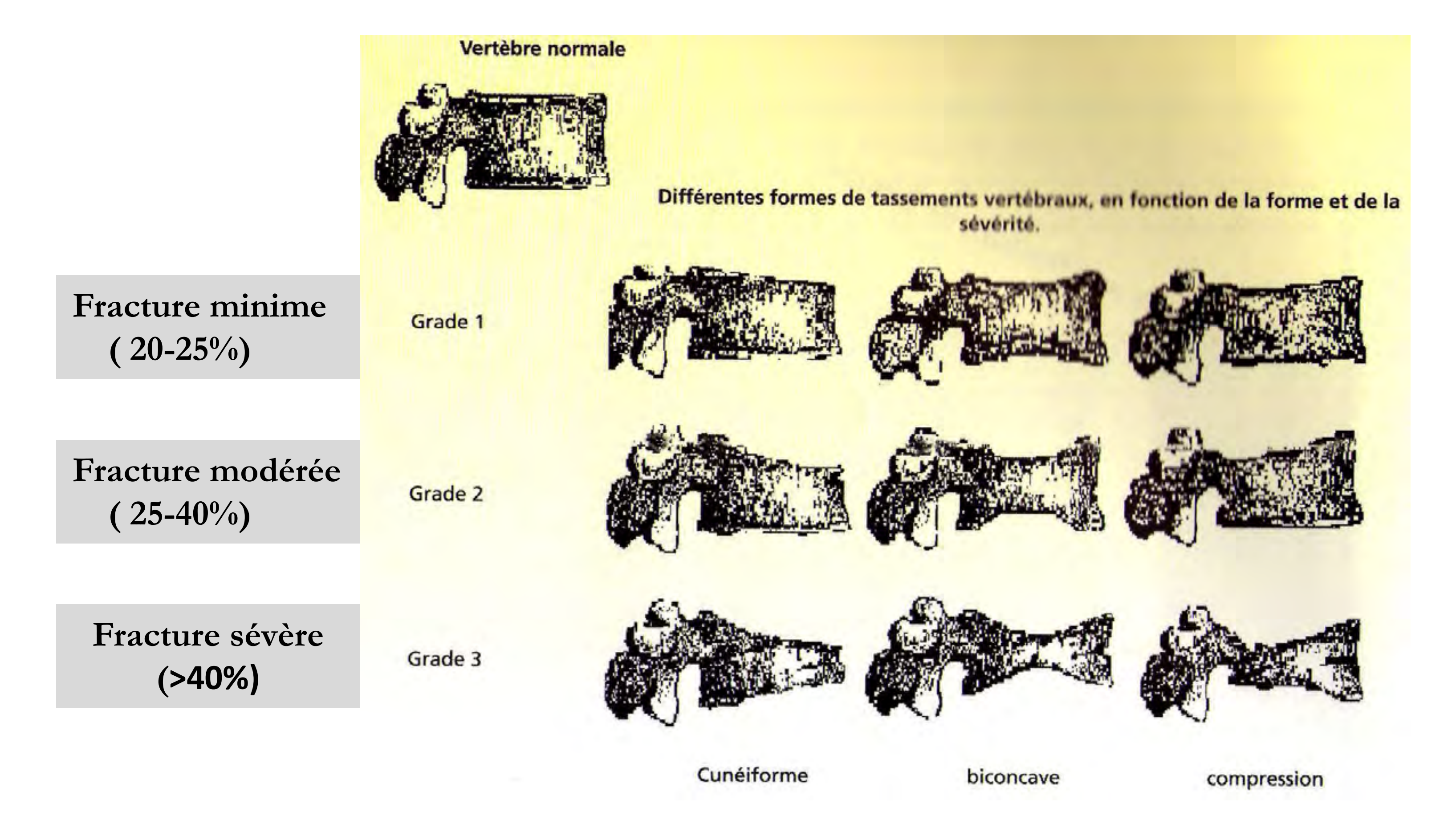
- ↑ diffuse transparence osseuse(perte 30%).

- Netteté accrue des contours osseux.

- Aspect peigné dans le sens vertical CV.

- Aspect de vertèbre en « verre », déshabitée, cernée au crayon(liséré de deuil).

Classification semi-quantitative de Gênant



DIAGNOSTIC POSITIF(5)

- **Tassements vertébraux:**
  Charnière dorsolombaire ++, rachis dorsal moyen.
  Aspect variable: concave, biconcave, cunéiforme, en galette.
  Intégrité du mur postérieur, du disque intervertébral.
- **Os des membres: corticales amincies.**

- **Autres: Scintigraphie osseuse, TDM, IRM(doute diagnostique avec une autre ostéopathie).**



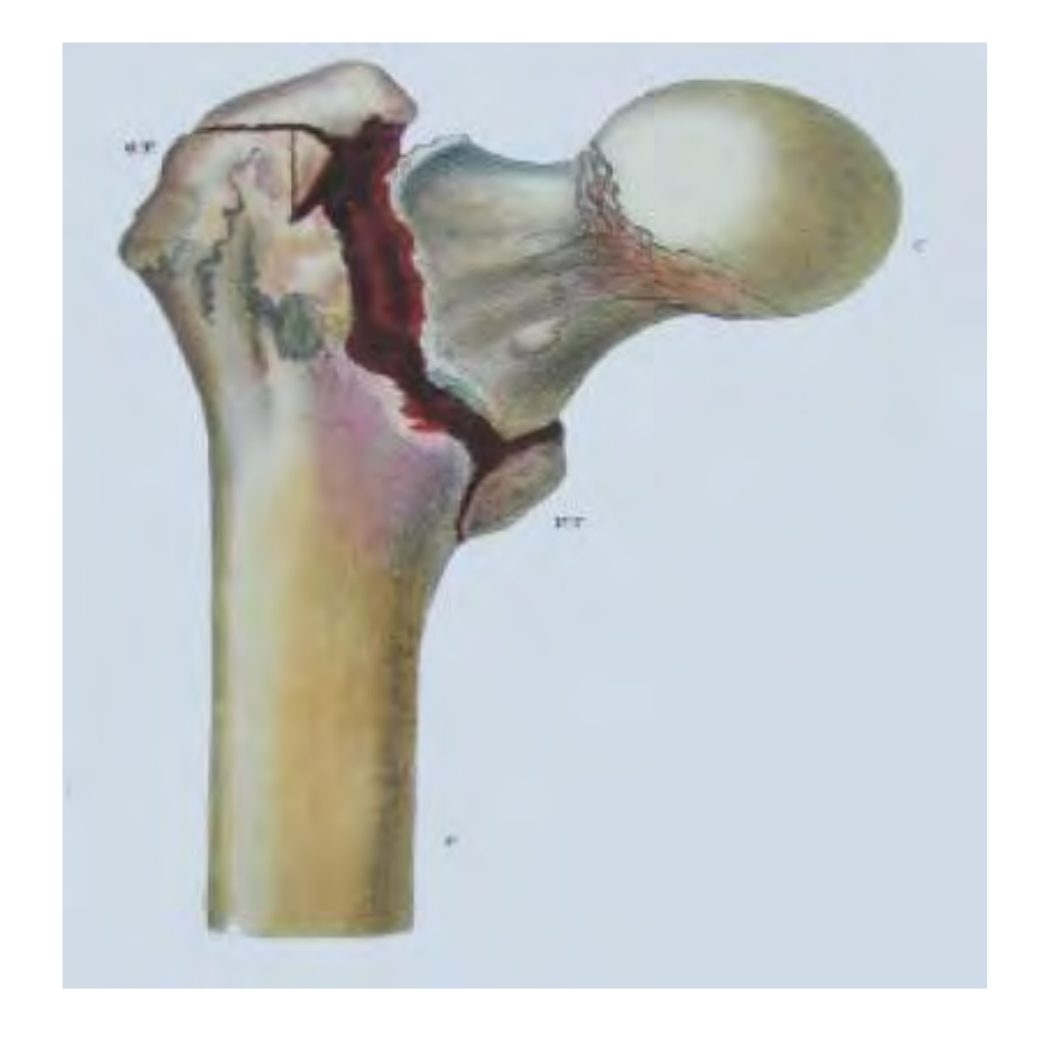


Tassements Vertébraux étagés.





Fracture tassements vertébraux



Fracture du col fémoral

Attention

- **Toutes les fractures vertébrales ne sont pas ostéoporotiques**
- **IRM: - fracture mécanique d'une fracture tumorale**

  - caractère ancien ou récent

  - doute sur un déplacement ou une compression neurologique

DIAGNOSTIC POSITIF (6)

- **Absorptiométrie bi photonique à Rayons X (DEXA ou DXA) :**

  - **Technique de référence, pour estimer**

    . La résistance osseuse par la mesure du contenu minéral osseux (DMO)

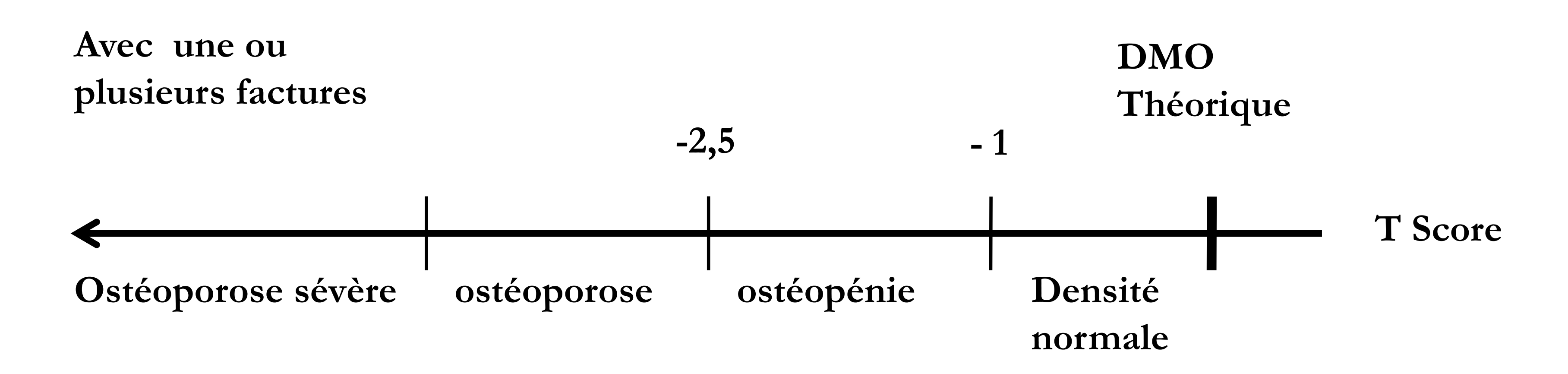
    . Non invasive

    . Diagnostic précoce

    . Sites privilégiés: rachis et l'extrémité supérieure du fémur, (rachis → os trabéculaire+ → L1- L4, fémur → cortical+), avant-bras (site proximal composante corticale ou distal composante trabéculaire).

T score et Z score: définition

- **T score : nombre d'écarts type par rapport à la moyenne des sujets jeunes normaux, de même sexe, au même site osseux → sert au diagnostic**
- **Z score: nombre d'écarts types par rapport à la moyenne des sujets de même âge → ne sert pas au diagnostic**



1 Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Actualisation 2006. Nouvelles recommandations. Le Quotidien du Médecin. Janvier 2006
2 ANAES. Diagnostic de l'ostéoporose en rhumatologie chez les femmes ménopausées. Référentiel d'auto-évaluation des pratiques en rhumatologie. Juillet 2004.

TBS

- Trabecular Bone Score
- microarchitecture osseuse
- Logiciel
- Outil pour décision thérapeutique (Frax n'existe pas en Algérie)

Résultats: critères OMS

T Score > -1	Normale
-2,5 < T Score < -1	Ostéopénie
T Score < -2,5	Ostéoporose
T Score < -2,5 + fracture	Ostéoporose sévère

Ostéoporoses secondaires

- **Endocriniennes (HPT Primitive, Hyperthyroïdie non traitée, hypogonadisme, hypercalciurie, cushing, acromégalie?) .**
- **Iatrogènes : corticoïdes+++(7,5mg/j, 3 M), hormones thyroïdiennes (excès), analogues GnRH, anticonvulsivants, alcool, tabac, ciclosporine, héparine .**
- **Génétiques (Lobstein, Marfan, Ehler-Danlos, Homocystinurie).**
- **Digestives: gastrectomie, maladies inflammatoires de l'intestin, maladie cœliaque, By-pass digestif, cirrhose, insuffisance pancréatique**
- **Hémoglobinopathies**
- **Maladie de Gaucher, mastocytose**
- **Maladies inflammatoires chroniques**
- **Ostéodysthrophie Rénale.**

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- **Sans fracture :**

  - Maladie de Scheuerman(dystrophie rachidienne de croissance).

- **Avec fracture :**

  - Ostéopathies déminéralisantes bénignes :

  . Endocriniennes (HPT Primitive, Hyperthyroïdie non traitée)

  . Métaboliques : Ostéomalacies.

  - Ostéopathies déminéralisantes malignes:

  . Hémopathies malignes.

  . Myélome multiple.

  . Métastases osseuses.

  - Ostéodysthrophie rénale

Du diagnostic à la prise en charge

- **Pourquoi un traitement?**

  - Les fractures sont des conséquences graves de l'ostéoporose non traitée

  - Les fractures ostéoporotiques génèrent des couts considérables

  - Des traitements efficaces ont été développés depuis une dizaine d'années

  - Le rapport bénéfice/risque et le rapport cout/efficacité de ces traitements est jugé bon.

Quel traitement: pour qui et quand?

- **Dans tous les cas: conseils d'éviction des facteurs de risque et des mesures hygiéno-diététiques**
- **Non spécifiques et bien connus, mais pas toujours appliqués, adaptés à chaque patiente: apports suffisants en calcium et en vitD, éviction du tabac, de l'alcool, maintien d'une activité physique simple en charge, prévention des chutes chez les sujets âgés**
- **Discussion individuelle d'un traitement à visée de prévention des fractures.**

Médicaments (1)

- **Anti-ostéoclastiques: œstradiol, SERMs, bisphosphonates, calcium/D**
- **Anaboliques osseux: (fluor), Tériparatide**
- **Découplants « positifs » ranélate de strontium**
- **Quel médicament, à quel moment, pour quelle patiente**
- **Pas de recette universelle, chaque patiente constitue une situation clinique unique, à analyser individuellement**
- **Nécessité d'une évaluation globale pré-thérapeutique: (information de la patiente, discussion avec elle, la ou les options les plus pertinentes, partage de la décision finale.**
- **Recommandations de l'AFSSAPS(www.afssaps.fr)**

Médicaments (2)

- **En cas de fracture chez une femme ménopausée:**

  - ostéoporose: un traitement est recommandé

  - ostéopénie: trtt n'est pas systématique (sauf si fracture de vertèbre ou ESF, discuté en cas de facteurs de risque associés)

- **En l'absence de fracture chez une femme ménopausée:**

  - ostéoporose: un trtt peut être discuté avant 60 ans, doit être discuté entre 60 et 80 ans

  - ostéopénie: un trtt n'est pas recommandé(sauf si facteurs de risque importants associés).

Médicaments (3)

- **Supplémentation en calcium:** en association à tous les médicaments anti-ostéoporotiques, seul il est susceptible de ralentir la perte osseuse, mais l'effet antifracturaire est douteux (1000-1200mg/j) .
- **Supplémentation en vitamine D**: réduction du risque de fracture périphérique chez les femmes âgées carencées, dose de 800UI/j en goutte, soit associée aux comprimés de calcium, soit 150 à 300 000UI, 2 fois/an.
- ↓ 29% risque de fracture du fémur (<80 ans)
- Apports associés aux autres traitements
- prévention des hyperparathyroïdies secondaires

Chapuy BMJ 1994 1081-82

Médicaments (4)

- **Œstrogènes: troubles climatériques, construction osseuse, ne sont plus recommandés dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post ménopausique (Kc sein).**
- **Bisphosphonates: puissants inhibiteurs de la résorption osseuse qui réduisent le recrutement et l'activité des ostéoclastes, tout en accroissant leur apoptose; la demi vie dans le squelette est très prolongée**

ES: myalgies, épisclérites, œsophagites, reflux GE, ostéonécrose mandibulaire, synd grippal, hypocalcémie → perfusions, IR.

Différents Bisphosphonates (1)

PRODUIT	PRESENTATION	INDICATION DE L'AMM	POSOLOGIE
➢ **Fosamax** (alendronate)	Cp à 10mg	Ostéoporose post-ménopausique avec antécédent de fracture (remboursé)	10mg/j en une prise à jeun
	Cp à 70mg	Ostéoporose post-ménopausique avec antécédent de fracture (remboursé)	70mg en une prise par semaine à jeun
➢ **Actonel** (risédronate)	Cp à 5mg	Ostéoporose post-ménopausique avec antécédent de fracture (remboursé)	5mg/j en une prise à jeun
	Cp a 35mg	Ostéoporose post-ménopausique avec antécédent de fracture (remboursé)	35mg en une prise par semaine à jeun

Différents Bisphosphonates (2)

- **L'acide zolédronique: Aclasta^{R}(5mg) est un bisphosphonate indiqué dans l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture et administré en perfusion intraveineuse(15mn)/1 fois/an.**

  - Il diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales (y compris de la hanche) chez les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

  - En raison du risque de fibrillation auriculaire ou d'ostéonécrose de la mâchoire, son emploi justifie une surveillance cardiaque et bucco-dentaire particulière, hypocalcémie, syndrome pseudo grippal, IR(clearance à la créatinine < 35ml/min).

- **L'Ibandronate: Bonviva^{R} (cp 2,5mg/j, 150mg/mois) fractures vertébrales.**

SERMS

- **Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes**

- Raloxifène (Evista[R], Optruma): 1 cp à 60mg/j

- inhibe de façon compétitive l'action des œstrogènes au niveau du sein et de l'endomètre et de façon agoniste sur le plan osseux (inhibition de la résorption) et sur le métabolisme des lipides

effet protecteur sur le plan cardiovasculaire

- tolérance bonne

- bouffées de chaleur, risque thromboembolique

Parathormone

- **Fragment 1-34 de parathormone humaine recombinante (tériparatide, Forstéo, Fortéo) stimule la formation osseuse lorsqu'il est administré de façon intermittente**
- **Injecté en sous cutané (stylo pré rempli) de façon quotidienne, accroit la DMO, améliore l'architecture de l'os trabéculaire et cortical et la résistance mécanique osseuse**
- **Ostéoporose sévère, pendant 18 mois**
- **Remboursé chez les femmes ostéoporotiques avec au moins 2 fractures vertébrales**
- **Pourrait être le traitement de choix de l'ostéoporose cortico-induite du fait de son action sur les ostéoblastes, stimulant la formation des ostéoblastes et diminuant leur apoptose, en ciblant ainsi les principaux mécanismes conduisant à la perte osseuse sous corticoïdes.**
- **Effets II: nausées, céphalées, vertiges, hypercalcémie modérée, transitoire.**
- **Indications: OPM, ostéop. post cortisonique, ostéop. masculine**

Ranélate de strontium

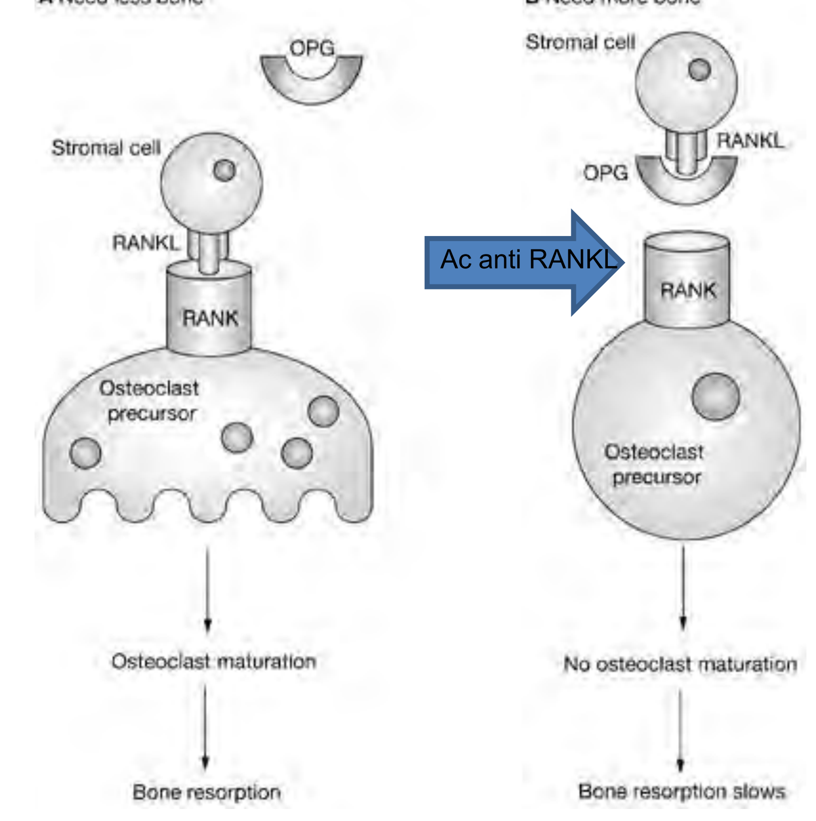
- Protelos, protos
- inhibition de la résorption osseuse + préservation, voire une légère augmentation de la formation osseuse(vertèbre, hanche)
- 1 sachet de 2g/j le soir au coucher.
- bonne tolérance hépatique, rénale
- accidents veineux thromboemboliques

- **Biothérapies: <u>Denosumab</u>: Ac monoclonal anti RANKL humanisé**

Diminue le turn over osseux et la résorption osseuse en inhibant RANKL

Le Receptor Activator du NF-kB (RANK) est exprimé à la surface des ostéoclastes et de leurs cellules précurseurs.

Le RANK-Ligand (RANKL) est nécessaire à la formation, à la fonction et la survie des ostéoclastes. Il augmente la résorption de l'os et diminue la densité minérale ainsi que la masse osseuse.



RANK-L:

Cytokine transmembranaire de la famille des TNF
Active le récepteur RANK préostéoclastes

Etat des lieux des traitements: niveau de preuve d’efficacité

	Efficacité fractures vertèbres	Efficacité fractures périphériques	Efficacité fractures de hanche
Calcium + vit D	ND(-?)	+/-	+
THS	+	+	+
Raloxiféne	+	-	-
Alendronate Risédronate	+	+	+
Ibandronate	+	-	-
Acide zolédronique	+	+	+
Tériparatide	+	+	-
PTH 1-84	+	-	-
Ranélate de strontium	+	+	+

DUREE DE TRAITEMENT

(selon AFSSAPS 2006)

- **Fonction de la durée d'efficacité connue et des effets indésirables éventuels**
- **Durée maximum de suivi**
  - **THS : 5 ans**
  - **Raloxifène : 4 ans**
  - **Alendronate : 10 ans**
  - **Risédronate : 7 ans**
  - **PTH : 18 mois**
  - **Ranélate de strontium : 5 ans**

Radiologie interventionnelle

- Vertébroplastie
- Kyphoplastie

– Introduction d'un ballonnet corps vertébral

- But : antalgique (réduction de la cyphose ?)
- Risques :

  Passage extra vertébral du ciment

  Augmentation de risque de fractures sous/sus jacente

– (48 vertébro/kypho versus 192 traitements conventionnels

  Augmentation de risque : 0R 4,3 à 6,5)

- Prudence dans les tassements porotiques

Modalités pratiques d'utilisation 1

- En fonction des préférences des patientes
- Prise intermittente des Bisphosphonates peut être préférée à une prise quotidienne pour le Raloxiféne ou le Ranélate de strontium
- Contraintes de la prise, plus importante pour les Bisphosphonates
- ATCD d'ulcère, de gastrite ou d'œsophagite, CI, précaution aux Bisphosphonates
- ATCD thromboemboliques sévères: CI au raloxifène, utilisation prudente du ranélate de strontium
- ATCD d'IR sévère(clearance < 30ml/mn) CI aux Bisphosphonates et ranélate de strontium
- ATCD d'arythmie, CI Bisphosphonates
- ATCD dentaires (Bisphosphonates).

Modalités pratiques d'utilisation 2

- **Syndrome climatérique:**

  - bénéfice du TSH

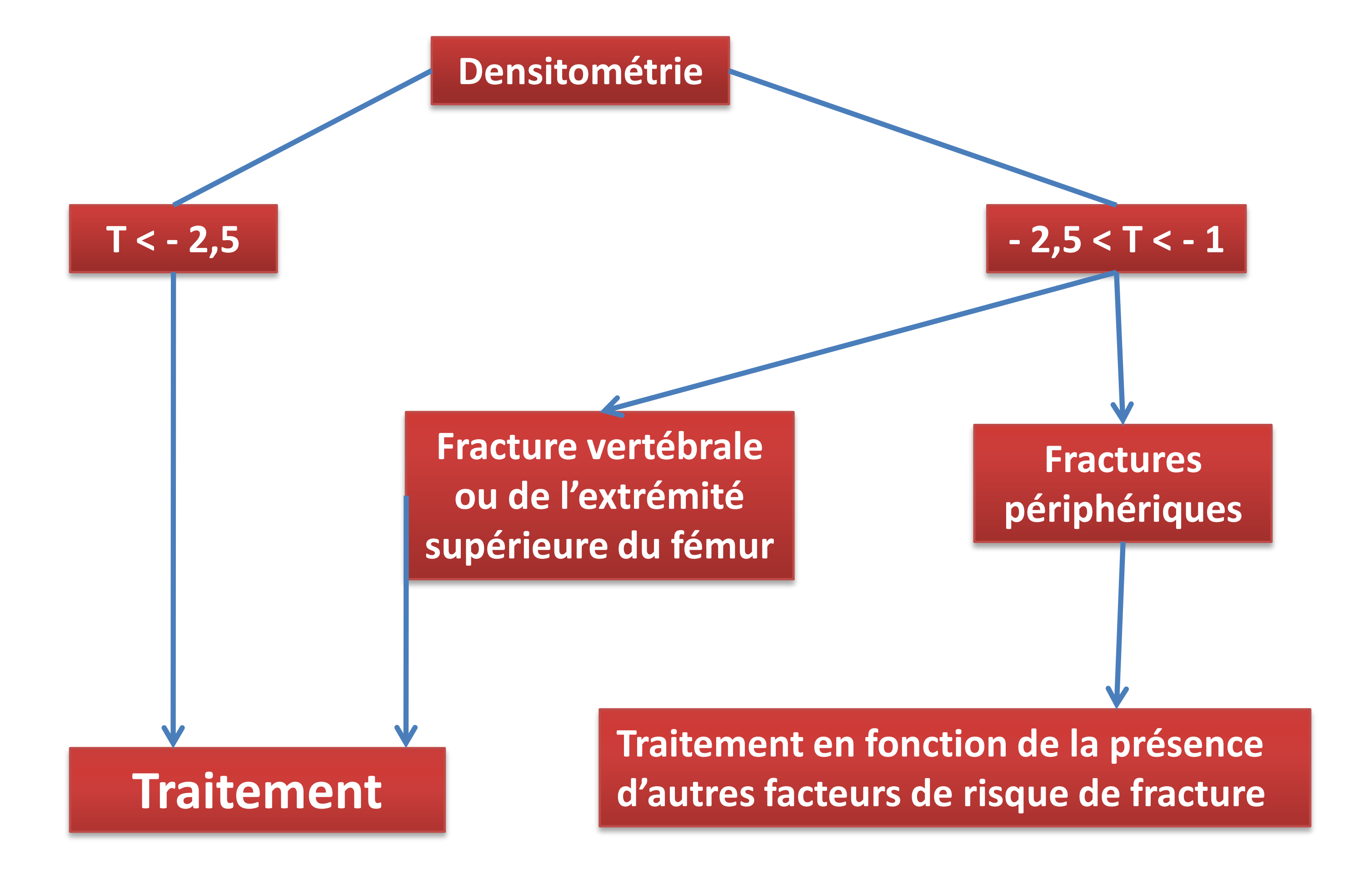
  - bouffées de chaleur s/ raloxifène

- **Risque mammaire:**

  - bénéfice du raloxifène

  - risque du THS.

Stratégie thérapeutique en cas de fracture



CONCLUSION

- **L' OP étant la plus fréquente des ostéopathies fragilisantes, doit être évoquée lors de la survenue de fractures pour un traumatisme minime ou de la découverte d'une DMO basse.**
- **Une prise en charge doit être immédiate, dont l'objectif principal est de réduire le risque de fracture.**